



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica  
 Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario  
 Rosario - Santa Fe - República Argentina

### Seminario Central - Caso n° 204

25 de marzo de 2010

## Varón de 53 años con bicitopenia, fiebre y pérdida de peso

Presenta: Dr. Rodolfo Navarrete

Discute: Dr. Nicolás Frigieri

Coordina: Prof. Dr. Alcides Greca

Editan: Dr. Ramón Ferro y Dr. Roberto Parodi

### Presentación del caso clínico

**Enfermedad Actual:** Comienza 4 días previos a la consulta con fiebre, en número de 1 a 2 registros por día, de tipo vespertina, que ceden con antitérmicos. Del mismo tiempo de evolución agrega tos con expectoración mucosa y progresión de su disnea habitual, llegando a ser de reposo. Durante este período el paciente refiere astenia marcada que obliga al reposo absoluto. Agrega 24 hs previas sangrado gingival, por lo cual consulta a nuestro hospital.

#### Antecedentes Personales:

- Ex etilista de 80 gramos por día.
- Ex tabaquista de 20 cigarrillos por día.
- El 23 de noviembre del año 2009 fue internado en nuestra institución por un cuadro de similares características (pancitopenia y pérdida de peso), en la cual se realizaron múltiples estudios complementarios, entre ellos:

*Dos punciones de médula ósea:* Celularidad normal, con cultivos para BAAR directo, bacteriología y micología negativos,

*TC de cuello, tórax, abdomen y pelvis* que no mostraron alteraciones,

*Ecocardiograma transtorácico:* Derrame pericárdico severo, Fey 40%. Se realizó pericardiocentesis con toma de biopsia pericárdica, que informó proceso inflamatorio crónico.

En dicha internación presentó como complicaciones neutropenia febril e hiponatremia. Fue externado el día 1 de febrero de 2010 sin un diagnóstico claro y con seguimiento por consultorio externo.

#### Examen Físico:

- Paciente vigil, orientado en tiempo, espacio y persona
- Signos vitales: PA 90/50 mmHg, FC 78 lpm, FR 22 cpm, T 37 °C
- Cabeza y cuello: Conjuntivas pálidas. Escleras blancas, mucosas secas. PIR, MOE conservados. Cuello cilíndrico, simétrico, no se palpan

adenopatías ni tiroides. Ingurgitación yugular 3/6 con colapso completo. Presenta cicatriz en zona lateral derecha. Ausencia de piezas dentarias y sangrado gingival con restos de coágulos en su interior.

- Aparato respiratorio: Respiración costoabdominal, con escaso tiraje supraclavicular sin reclutamiento. Expansión de bases y vértices conservada, vibraciones vocales conservadas. Sonoridad disminuida a la percusión en ambas bases. Murmullo vesicular disminuido en ambas bases, con rales subcrepitantes en ambas bases.
- Aparato cardiovascular: Ruidos normofonéticos, sin tercer y cuarto ruido; no se ausculta soplo.
- Abdomen: Plano, ruidos hidroaéreos positivos, blando, depresible, indoloro, no se palpan visceromegalias. Traube libre. Timpanismo conservado.
- Neurológico: Funciones superiores conservadas. Sin foco motor ni sensitivo. Sin rigidez de nuca. ROT ++, simétricos. Respuesta plantar flexora bilateral. Pares craneales conservados.
- Miembros: Tono y trofismo disminuido, con fuerza, temperatura y pulsos conservados. No presenta edemas ni adenopatías.
- Genital: Testículos en bolsa, escroto sin lesiones.
- Examen proctológico: Esfínter tónico sin lesiones perianales, ampolla rectal vacía, con mucosa lisa. Próstata: forma y tamaño conservado, sin dolor a la palpación.

**Exámenes complementarios:****Laboratorio:**

	Ingreso	Día 1
Hemoglobina (g/dL)	8	8
Hematocrito (%)	25	23
Glóbulos Blancos/mm <sup>3</sup>	3300	6210
Plaquetas/mm <sup>3</sup>	9000	5000
Glicemia (mg/dL)	100	85
Uremia (mg/dL)	17	22
Creatininemia (mg/dL)	0,5	0,4
Natremia (mEq/L)	127	132
Kaliemia (mEq/L)	3,5	4
Bilirrubinemia total (mg/dL)	1,6	
ASAT (UI/L)	97	
ALAT (UI/L)	50	
FA (UI/L)	556	
GGT (UI/L)		
LDH (UI/L)	332	
Colinesterasa	560	
VES mm 1 <sup>a</sup> hora	>150	
Albumina	1,7	
TP	16	
KPTT	42	
Calcio	7,5	
<b>ESTADO ACIDO BASE</b>		
pH	7,46	
CO <sub>2</sub>	24	
PO <sub>2</sub>	70	
EB	-4	
HCO <sub>3</sub>	20	
Sat.	94	

**Orina completa:** Amarilla, opalescente, densidad 1020, pH 5, leucocitos escasos, células epiteliales escasas, mucus ++

**Radiografía de tórax de frente (ver imagen 1):** Índice cardiotorácico aumentado, con botón aórtico prominente, infiltrados bibasales a predominio del lado derecho, con ambos senos costo-frénicos ocupados.

**Electrocardiograma:** Ritmo sinusal, regular, FC: 60 lpm, AQRS: +45; onda P 0.08", intervalo PR: 0,16 segundos, QRS 0,08 segundos, ST isonivelado.

**Extendido de Sangre periférica:** Hematocrito 23%, GB 5000/mm<sup>3</sup> (78% de neutrófilos), Plaquetas 5000/mm<sup>3</sup>. Presenta microcitos e hipocromia.

**TC de Tórax (ver imagen 2, 3 y 4):** Consolidación bibasal con patrón de broncograma aéreo y derrame laminar izquierdo. Presenta derrame pericárdico anterior y posterior, con captación de contraste de ambas hojas pericárdicas.

**Análisis serológicos:** HIV positivo, VHC negativo, VHB negativo, VDRL negativa.

**Evolución:**

- Se realiza toma de cultivos de sangre y se comienza tratamiento con ampicilina sulbactam, teniendo en cuenta el foco respiratorio.

- Se transfunden 7 unidades de plasma fresco congelado y comienza con vitamina K.
- No se constataron registros febriles desde el ingreso.

**Pendiente:**

- Resultados de cultivos
- Proteinograma por electroforesis, laboratorio inmunológico
- Punción de médula ósea.

**Imágenes**

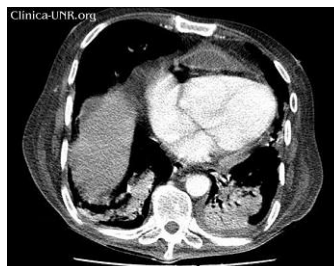
Índice cardiotorácico aumentado con botón aórtico prominente, infiltrados bibasales a predominio en lado derecho, con ambos senos costo-frénicos ocupados



Adenopatías retroaórticas



Consolidación en ambas bases a predominio derecho con patrón de broncograma aéreo



Derrame pericárdico anterior con captación de contraste de hojas pericárdicas.

## Discusión del caso clínico

Estamos ante el caso de un paciente varón de 53 años que se interna por fiebre de 4 días de evolución a predominio vespertino, asociado a tos con expectoración mucosa y aumento de su disnea habitual hasta hacerse de reposo. Presentaba además sangrado gingival del mismo tiempo de evolución. Se constata en la analítica la presencia de anemia y plaquetopenia severa. Vale aclarar que el paciente presentó una internación por cuadro de similares características en noviembre del 2009.

Como datos guía para el desarrollo de mi discusión voy a tener en cuenta la presencia de bicitopenia, en el contexto de un síndrome febril y que en la TC de tórax realizada en esta internación presenta linfadenopatías mediastinales.

Las causas de bicitopenia son múltiples:

- INFECCIOSAS
- INMUNOLÓGICAS
- NEOPLÁSICAS
- FÁRMACOS
- TÓXICOS
- CARENCIALES
- HIPERESPLENISMO

Dentro de las causas infecciosas, si bien pueden ser *virales*, *bacterianas* o producida por *hongos*, primeramente dentro de las causas bacterianas nos referiremos a la **Tuberculosis**.

La **Tuberculosis** en una enfermedad infecciosa, producida por el **Mycobacterium Tuberculosis**, tiene una alta prevalencia e incidencia mundial, la cual se puede presentar de diferentes formas, como son la pulmonar, extra pulmonar y diseminada o también conocida como *Tuberculosis miliar*.

La *Tuberculosis miliar* se da por la diseminación hematogena del bacilo. Si bien es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos, este no es un criterio indispensable para el desarrollo de la enfermedad.

Clínicamente se puede presentar como un cuadro de comienzo agudo, grave, con falla multiorgánica hasta un shock séptico, pero es más frecuente la presentación en forma subaguda - crónica, se vio en la mayoría de las series analizadas que la duración promedio del cuadro de los pacientes fue de aproximadamente 2 meses. Los síntomas que presentaron en forma más frecuente en las series revisadas, fueron *fiebre*, *sudores nocturnos*, *anorexia* y *pérdida de peso* en el 90% de los casos, siendo las manifestaciones respiratorias las predominantes en las series revisadas. Con respecto a los órganos afectados, se vio que el pulmón estaba afectado en un promedio cercano al 50% de los casos, con cuadros de tos con disnea e hipoxemia. La afectación de las glándulas suprarrenales no fue tan frecuente como se piensa, las autopsias realizadas a pacientes con TBC miliar mostraron afectación de las suprarrenales solo en el 40% de los casos,

documentándose insuficiencia suprarrenal sólo en el 1% de los pacientes analizados. El bacilo también compromete a los ganglios linfáticos, SNC, hueso y piel. El sistema cardiovascular se vio afectado en un 10% de los pacientes de las series revisadas, siendo lo más constantemente hallado pericarditis, en muchos casos asociado a derrame pericárdico.

Si bien la analítica es poco específica, es frecuente la presencia de pancitopenia (sobre todo en afectación de la médula ósea), una VES elevada con una frecuencia del 70%, con respecto al hepatograma la alteración más constante fue la elevación de la fosfatasa alcalina (83%) y transaminasas (42%). La alteración electrolítica que presentaron los pacientes de las series consultadas fue la presencia de hiponatremia (80%), la cual se cree que es debido a un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética similar al observado en otros procesos pulmonares, y no debido a la afectación del SNC por la enfermedad.

En lo que hace al diagnóstico de la enfermedad se vio que los exámenes baciloscópicos directos la búsqueda de bacilo en las diferentes muestras tienen un rédito bajo si se realiza de una muestra aislada, pero dicho rédito aumenta si se busca el bacilo en diferentes sitios como lo son esputo, orina, líquido gástrico a la vez. Los hemocultivos son positivos sólo en un 20%, en las series revisadas el mayor rédito diagnóstico fue en los cultivos de líquido gástrico, en un porcentaje cercano al 100%.

Nuestro paciente presenta bicitopenia, VES, FAL, transaminasas elevadas, así como también hiponatremia, infiltrados pulmonares bilaterales, derrame pericárdico y adenopatías mediastinales, lo que hacen pensar en un diagnóstico probable para esta enfermedad. En contra de este diagnóstico tenemos el tiempo de evolución prolongado, ya que sin tratamiento probablemente las manifestaciones clínicas y el pronóstico de nuestro paciente sería peor. Otro punto a destacar es que en los cultivos y exámenes realizados en nuestro paciente en busca del bacilo fueron negativos.

Otra de las causas infecciosas de bicitopenia es la **Histoplasmosis**, micosis oportunista producida por el *Histoplasma Capsulatum*, enfermedad que es endémica en nuestro país en la zona de la Pampa húmeda y Mesopotamia.

Generalmente cursa sin síntomas, aunque puede presentarse como enfermedad pulmonar crónica, con tos productiva progresiva, fiebre, con imágenes patológicas en la radiografía de tórax, tales como patrón nodulillar, a predominio de los campos pulmonares superiores y en la mayoría de los casos la morbilidad se relaciona con infecciones sobre agregadas.

También puede presentarse como enfermedad diseminada, con fisiopatología similar a la tuberculosis, con diseminación hematogena, con fiebre, pérdida de peso, astenia, adenopatías generalizadas, bicitopenia o pancitopenia,

La clínica incluye:

- Fiebre y pérdida de peso
- Lesiones erosivas y ulceradas en orofaringe y tubo digestivo (disfagia y odinofagia)
- Hepatoesplenomegalia, adenopatías
- Lesiones cutáneas (45-80%) polimorfas
- Compromiso adrenal (80-90%)
- Meningitis, encefalitis
- Otras menos frecuentes: pericarditis, endocarditis, coriorretinitis, etc.

El diagnóstico se realiza aislando el hongo en los cultivos. Los hemocultivos son positivos en 50-60 %. En presencia de anemia, leucopenia o plaquetopenia la médula ósea tiene un rédito del 75%. La detección del anfígeno de histoplasma en orina es muy sensible (80-90%) y también puede solicitarse en sangre u otros fluidos estériles. Las pruebas serológicas (inmunodifusión o fijación del complemento) son positivas en 60-75% de los casos, dando falsos negativos en sujetos inmunodeprimidos.

A favor de el diagnóstico de esta enfermedad tenemos el cuadro clínico que presenta nuestro paciente, el dato de haber sido trabajador rural, lo que constituye la noción de foco, las alteraciones en la analítica, los infiltrados pulmonares y la presencia de derrame pericardio, lo que hacen que sea una enfermedad a tener en cuenta la cual no podemos descartar. En contra del diagnóstico tenemos la negatividad de los cultivos y las pruebas serológicas realizadas.

Para seguir con las causas infecciosas de bicitopenia, hay un dato que no podemos pasar por alto y que surge posteriormente con los sucesivos interrogatorios al paciente y sus familiares, este dato es que trabajó durante años en un frigorífico, esto me hace pensar en la posibilidad de que nuestro paciente presente una **brucelosis**.

La **brucelosis** es una zoonosis producida por la *Brucella Melitensis*, se considera una enfermedad ocupacional que se produce por la ingestión, inhalación o bien por vía de contagio subcutánea.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son generalmente los siguientes:

- Fiebre
- Sudoración nocturna
- Mialgias generalizadas
- Artralgias
- Pulmonares (25%)
- Hepatoesplenomegalia (25%)
- Linfadenopatía (10-20%)

Si bien la fiebre presenta diferentes patrones, entre ellos se describen tres formas de presentación de la misma, ya sea como el patrón de fiebre tifoide (fiebre alta durante semanas, con períodos afebriles), fiebre con compromiso monoarticular sobre todo a nivel de caderas, o bien como un cuadro febril asociado a dolores musculares generalizados y lumbalgia que impiden la deambulación del paciente-

Para el diagnóstico es muy importante la sospecha clínica, ya que se cree que hay muchos más casos de brucelosis que lo que muestran las estadísticas.

Los datos de laboratorio que podemos encontrar a nivel del hemograma son la caída en los valores de las tres series, se cree que la caída en el valor de las plaquetas se debe a una CID, ya que se encontraron valores de producto de degradación del fibrinógeno aumentados. Con respecto del hepatograma es frecuente encontrar valores de enzimas hepáticas por encima de los normales.

Los métodos actualmente más usados para la confirmación diagnóstica son la reacción de Huddleson, la cual se considera positiva con valores dilucionales entre 1:320 - 1:640. Los cultivos de biopsias arrojaron diagnóstico definitivo en la mayoría de los casos, no así los hemocultivos, en los cuales es conveniente cultivarlos en medios enriquecidos como es el medio de Ruiz - Castañeda, tardando en crecer entre 7 y 10 días pero se han visto casos en los cuales el germen demora de 2 a 3 semanas en crecer por lo que es sumamente importante la búsqueda del mismo por parte de los bacteriólogos.

Si bien no se utiliza con frecuencia la PCR, se vio que esta es un método sensible no sólo para el diagnóstico de la enfermedad sino también para detectar posibles recaídas y brucelosis crónica.

Por lo descripto anteriormente, considero a la brucelosis como una causa a tener en cuenta en el diagnóstico de nuestro paciente.

Además de las causas infecciosas que pueden producir bicitopenia no podemos dejar de nombrar las causas **neoplásicas**, que por la forma de presentación y el cuadro clínico de nuestro paciente haré una breve referencia a los *linfomas*, sobre todo la variedad *no Hodgkin*. Se trata de una neoplasia heterogénea que afecta al sistema linfóide e inmune. Entre las causas, si bien no se conocen con exactitud, se cree que son producidas por ciertas infecciones como HIV, o Epstein Barr; radiaciones, fármacos o bien enfermedades del tejido conectivo.

Las manifestaciones clínicas que más frecuentemente presenta la enfermedad son la presencia de linfadenopatías, alteraciones hepáticas y esplénicas, así como también afectación de médula ósea, hueso y pulmón. La presencia de fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso son considerados "síntomas B", los cuales si están presentes al momento del diagnóstico de la enfermedad nos marcan un mal pronóstico.

En lo que hace a las causas **inmunológicas** de bicitopenia, debemos hacer referencia a las enfermedades que más frecuentemente dan este tipo de alteración, como es el *Lupus eritematoso sistémico*, la *Artritis reumatoide* y el *síndrome de Sjögren*. Si bien estas enfermedades entre sus manifestaciones clínicas dan un cuadro compatible con el que presenta nuestro paciente, y ante la falta de un laboratorio inmunológico, considero que es un estudio necesario

en la metodología diagnóstica, más aún teniendo en cuenta que nuestro paciente presenta 2 biopsias de médula ósea de características normales con hiperplasia de las tres series medulares.

Por lo anteriormente desarrollado, creo que no es posible realizar un diagnóstico de certeza, nuestro paciente seguramente es un inmunodeprimido severo, en donde la causa de bicitopenia podría ser secundaria a alguna de las enfermedades anteriormente citadas, considerando de suma importancia obtener resultados ya sea anatómo patológicos como de cultivos para hongos, mycobacterias y gérmenes comunes del líquido pericárdico obtenido, siendo esta la única muestra disponible para el análisis que nos puede llegar a acercar al diagnóstico definitivo.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1) Sharma, S; Mohan, A; Sharma, A; *et al.* "Miliary tuberculosis: new insights into an old disease". *Lancet Infect Dis.* 2005; 5(7):415-30.
- 2) Maartens, G; Willcox, P; Benatar, S. "Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults". *Am J Med* 1990; 89(3):291-6.
- 3) Kim, J; Langston, A; Gallis, H. "Miliary tuberculosis: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and outcome". *Rev Infect Dis* 1990; 12(4):583-90.
- 4) Coiffier, T; Roger, G; Beust, L; *et al.* "Pharyngo-laryngeal histoplasmosis: one case in an immunocompetent child". *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 1998; Volume 45: 177-181.
- 5) Rajah, V; Essa, A. "Histoplasmosis of the oral cavity, oropharynx and larynx". *The Journal of Laryngology & Otology* 1993; 107: 58-61.
- 6) Pochini, Sobrinho; Della Negra, M; Queiroz, W. "Histoplasmosis of the Larynx". *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 2007; 73: 857-861.
- 7) Kauffman, C. "Histoplasmosis: a Clinical and Laboratory Update". *Clinical Microbiology Reviews*, 2007; 20:115-132
- 8) Chedid, M; Chedid, D; Geyer, G; *et al.* "Histoplasmosis presenting as Addisonian crisis in an immunocompetent host". *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37: 60-62
- 9) Nanda, S; Grover, C; Goel, A; *et al.* "Primary cutaneous histoplasmosis in an immunocompetent host from a non-endemic area". *Indian J Dermatol* 2006; 51:63-5.
- 10) Immune-related conditions and immune-modulating medications as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: a case-control study.
- 11) Troy SB *et al.*: Brucellosis in San Diego: Epidemiology and species